

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126



LUPRON DEPOT[®]

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA
PÓ LIÓFILO INJETÁVEL
3,75 MG - 11,25 MG

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

LUPRON DEPOT[®]
acetato de leuprorrelina

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável de 3,75 mg:

- embalagem com 1 frasco-ampola de dose única, 1 ampola de diluente, 1 seringa e 2 agulhas.

Pó liófilo injetável 11,25 mg:

- embalagem com 1 frasco-ampola de dose única, 1 ampola de diluente, 1 seringa e 2 agulhas.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO****LUPRON DEPOT[®] 3,75 MG:**

Cada frasco-ampola de dose única LUPRON DEPOT[®] 3,75 (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg contém:

acetato de leuprorrelina 3,75 mg

Excipientes: gelatina, co-polímero de ácido D-lático e ácido glicólico, manitol.

Cada ampola de diluente contém:

carboximetilcelulose sódica..... 10,0 mg

manitol100,0 mg

polissorbato 80.....2,0 mg

água para injeção q.s.p.....2,0 mL

Volume líquido do diluente por unidade: 2,0 mL

Peso líquido do pó liofilizado: 44,1 mg

LUPRON DEPOT[®] 11,25 MG:

Cada frasco-ampola de dose única LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg contém:

acetato de leuprorrelina 11,25 mg

Excipientes: ácido polilático, manitol.

Cada ampola de diluente contém:

carboximetilcelulose sódica.....10 mg

manitol100 mg

polissorbato 80.....2,0 mg

água para injetáveis q.s.p.2,0 mL



Volume líquido do diluente por unidade: 2,0 mL

Peso líquido do pó liofilizado: 130,0 mg

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Neoplasia de próstata: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg é destinado ao tratamento paliativo da neoplasia avançada da próstata, oferecendo uma alternativa no seu tratamento quando a orquiectomia ou a estrogenoterapia não forem indicadas ou aceitáveis para o paciente. Nos estudos clínicos realizados, a segurança e eficácia do LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) não diferem daquelas obtidas com o uso diário da injeção subcutânea.

Endometriose: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg é destinado ao tratamento de endometriose por um período de 6 meses (2 aplicações de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg com intervalos de 3 meses). Pode ser utilizado em monoterapia (terapêutica isolada) ou como adjuvante ao tratamento cirúrgico.

Fibroma uterino: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg é destinado ao tratamento do leiomioma uterino (fibroma uterino) por um período de seis meses (2 aplicações de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg com intervalos de 3 meses). A terapêutica pode ser pré-operatória, antes da miomectomia ou histerectomia, ou pode proporcionar alívio sintomático, no período perimenopáusico, para a mulher que não deseja submeter-se à cirurgia.

Câncer de mama: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg é destinado, em associação ao tamoxifeno, para o tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pré e na perimenopausa, no qual a hormônioterapia é indicada.

Puberdade precoce: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg é destinado ao tratamento de crianças com puberdade precoce central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de próstata

A eficácia de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) foi comprovada em um estudo prospectivo, aberto, para a avaliação da segurança e eficácia do acetato de leuprorrelina, em apresentação de 3,75mg, mensal, numa população de 205 pacientes com câncer de próstata avançado.

O objetivo principal do estudo era avaliar a eficácia, através da observação dos níveis de testosterona, que deveriam permanecer em níveis de castração ($\leq 50\text{ng/dL}$) no período de 45 meses de observação. O nível médio pré-tratamento de testosterona reduziu de 350 ng/dL para 21 ng/dL



após quatro semanas e 20 ng/dL após 45 meses de tratamento. A eficácia clínica a longo prazo pode ser expressa pela melhor resposta ao tratamento no período: resposta completa – 10,7%; resposta parcial – 49,8%; sem alterações – 34,1%, progressão – 1,5%, sem dados – 3,9%. A mediana de tempo para progressão foi de 12 (15 ± 11) meses.

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg teve sua eficácia comprovada no tratamento de câncer de próstata avançado e metastático, em estudos prospectivos, randomizados e multicêntricos.^{1,2}

No estudo I¹ foram randomizados 237 pacientes com câncer de próstata avançado ou metastático, tratados com a apresentação mensal do acetato leuprorrelina na concentração de 3,75 mg (grupo 1) ou com a apresentação trimestral do acetato de leuprorrelina 11,25 mg (grupo 2) durante 9 meses de tratamento.

Ambas apresentações produziram efeitos idênticos, com uma queda pronunciada nos níveis séricos de testosterona e gonadotropinas, e redução dos níveis de “PSA” (Antígeno Prostático Específico). Após 9 meses de tratamento, os níveis de “PSA” se normalizaram (≤ 4 ng/ml) em 65,2% e 66,1% dos pacientes nos grupos 1 e 2 respectivamente. A resposta clínica, avaliada pelos critérios de remissão da “EORTC” (Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer), foram comparáveis para ambas as apresentações (tabela 1).

Tabela 1:

	Grupo 1 (3,75 mg mensal)		Grupo 2 (11,25 mg trimestral)	
	N	(%)	N	(%)
Remissão Completa (RC)	4	(5)	9	(5,7)
Remissão Parcial (RP)	29	(36,3)	53	(33,8)
Estabilização (E)	32	(40)	64	(40,8)
Progressão	5	(6,3)	8	(5,1)
Dados perdidos	10	(12,5)	23	(14,6)
Resposta Global “EORTC” (RC+RP+E)	65	(81,3)	126	(80,3)

No estudo II² foi avaliada a resposta a longo prazo (43 meses) através do seguimento de uma parte dos pacientes do estudo anterior. Na Alemanha, 62 pacientes fizeram uso de acetato de leuprorrelina na sua apresentação trimestral de 11,25 mg. O estudo de seguimento a longo prazo foi fechado com 37 pacientes deste grupo, pois 25 pacientes faleceram no decorrer do estudo. Foi conseguido adequada supressão dos níveis séricos de testosterona, o percentual total de supressão em 444 medições realizadas em todos os 62 pacientes durante o período de tratamento foi de 98%.

Ginecologia

Em um estudo farmacocinético/farmacodinâmico de mulheres saudáveis (N=20), foi observado o início da supressão do estradiol nos pacientes entre os dias 04 e a semana 04, após a dose. Por volta



da terceira semana após a injeção, a concentração média do estradiol (8 pg/mL) estava na faixa de menopausa. Ao longo do restante do período de dose, os níveis séricos médios de estradiol variaram da menopausa ao folicular precoce.

O estradiol sérico foi suprimido para ≤ 20 pg/mL em todos os pacientes em quatro semanas de tratamento e permaneceu suprimido (≤ 40 pg/mL) em 80% dos pacientes até o final do intervalo de dose de 12 semanas, quando dois pacientes apresentaram valores entre 40 e 50 pg/mL. Quatro outros pacientes apresentaram, pelo menos, duas elevações consecutivas dos níveis de estradiol (variação de 43-240 pg/mL) durante o intervalo de dose de 12 semanas, mas não houve indicação de função lútea para qualquer um dos pacientes durante este período.

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg, para aplicação a cada 3 meses, induziu amenorreia em 85% (N=17) dos pacientes durante o mês inicial e em 100% deles durante o segundo mês, após a injeção. Todos os pacientes permaneceram amenorreicos ao longo do restante do intervalo de dose de 12 semanas. Os episódios de sangramento leve e de manchas foram relatados pela maior parte dos pacientes durante o primeiro mês após a injeção e por alguns outros pacientes em épocas posteriores. A menstruação voltou, em média, 12 semanas (variação de 2,9 a 20,4 semanas) após o término do intervalo de dose de 12 semanas.

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg, para aplicação a cada 3 meses, produziu efeitos farmacodinâmicos similares em termos de supressão hormonal e menstrual para os pacientes que receberam o LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg durante os estudos clínicos controlados para o manejo da endometriose e da anemia causadas pelos fibromas uterinos.

Endometriose

Em estudos clínicos controlados, LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg, uma vez ao mês por seis meses, demonstrou que é comparável ao danazol de 800 mg/dia no alívio dos sinais/sintomas clínicos da endometriose (dor pélvica, dismenorreia, dispareunia, sensibilidade pélvica e enrijecimento) e na redução dos implantes endometriais, de acordo com as evidências de laparoscopia.

A significância clínica da diminuição de lesões endometriais atualmente não é conhecida, além disso, o estadiamento laparoscópico não necessariamente se correlaciona à severidade dos sintomas.

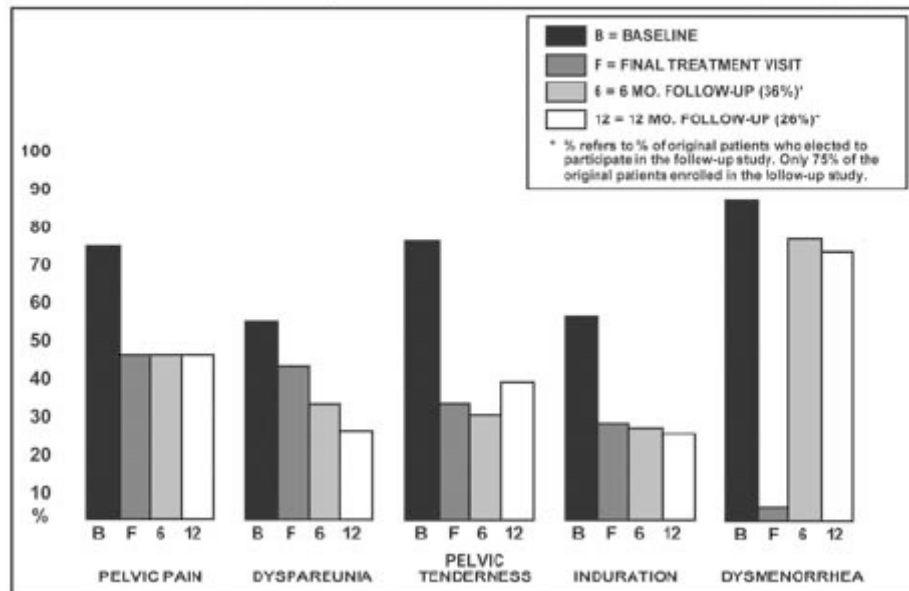
LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg, mensalmente, induziu a amenorreia em 74% e 98% dos pacientes após o primeiro e o segundo mês de tratamento, respectivamente.

A maior parte dos pacientes relatou episódios de sangramento leve ou de manchas. No primeiro, no segundo e no terceiro mês pós-tratamento, os ciclos menstruais normais retornaram em 7%, 71% e 95% dos pacientes, respectivamente, exceto pelas pacientes que engravidaram.

A Figura a seguir ilustra a porcentagem de pacientes com sintomas no baseline, na visita final de tratamento e o alívio sustentado aos 6 e aos 12 meses após a descontinuação do tratamento para os diversos sintomas avaliados durante os dois estudos clínicos controlados, incluindo todos os pacientes no final do tratamento e os que se elegeram a participar do período de acompanhamento. Pode-se levar a uma tendência leve nos resultados do período de acompanhamento, pois 75% dos pacientes originais iniciaram o estudo de acompanhamento, 36% foram avaliados aos 6 meses e 26% aos 12 meses.



FIGURE 1—PERCENT OF PATIENTS WITH SIGN/SYMPTOMS AT BASELINE, FINAL TREATMENT VISIT, AND AFTER 6 AND 12 MONTHS OF FOLLOW-UP



Leiomioma Uterino (Fibroma uterino)

Em estudos clínicos controlados, a administração de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg por três ou seis meses demonstrou reduzir o volume uterino e do fibroma, portanto, permitindo alívio dos sintomas clínicos (inchaço abdominal, dor pélvica e pressão). O sangramento vaginal excessivo (menorragia e menometrorragia) diminuiu resultando em melhora dos parâmetros hematológicos.

Em três estudos clínicos, o registro dos pacientes não se baseou na condição hematológica. O volume do útero diminuiu em 41% e o volume do mioma diminuiu em 37% na visita final, de acordo com as evidências do ultrassom ou imagens por ressonância magnética (MRI). Além disso, esses pacientes apresentaram uma diminuição dos sintomas, incluindo o sangramento vaginal excessivo e o desconforto pélvico. O benefício ocorreu por volta dos três meses de terapia, mas foi observado ganho adicional com mais três meses de terapia com LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg. Noventa e cinco por cento (95%) desses pacientes tornaram-se amenorreicos, com 61%, 25%, e 4% com amenorreia no primeiro, segundo e terceiro mês de tratamento, respectivamente.

O acompanhamento pós-tratamento foi realizado com uma porcentagem pequena de pacientes que receberam LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg (N=46) dentre os 77% que demonstraram um aumento $\geq 25\%$ no volume do útero durante a terapia. A menstruação, de um modo geral, retornou em duas semanas de supressão de terapia. O tempo médio para o retorno ao tamanho do útero pré-tratamento foi de 8,3 meses. O novo crescimento não pareceu estar relacionado com o volume de útero no pré-tratamento.

Em outro estudo clínico controlado, o registro dos pacientes baseou-se no hematócrito $\leq 30\%$ e/ou hemoglobina $\leq 10,2$ g/dL. A administração de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg, concomitante com o ferro, produziu um aumento de $\geq 6\%$ no hematócrito e de ≥ 2 g/dL em hemoglobina em 77% dos pacientes aos três meses de terapia. A alteração média no hematócrito foi de 10,1% e a alteração média na hemoglobina foi de 4,2 g/dL. Foi julgado que a resposta clínica



ocorreria em um hematócrito de $\geq 36\%$ e hemoglobina de ≥ 12 g/dL, permitindo, portanto, a doação autóloga de sangue antes da cirurgia. Aos três meses, 75% dos pacientes cumpriram esse critério.

Aos três meses, 80% dos pacientes experimentaram alívio ou da menorrágia ou da menometrorragia. Assim como nos estudos anteriores, foram notados episódios de manchas e de sangramento do tipo menstrual em alguns dos pacientes. Nesse mesmo estudo, foi observada uma diminuição de $\geq 25\%$ no volumes do útero e do mioma em 60% e 54% dos pacientes, respectivamente. Foi observado que LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg aliviou os sintomas de inchaço, de dor pélvica e de pressão. Não há evidências de que as taxas de gravidez aumentem ou que sejam afetadas adversamente pelo uso de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg.

Câncer de mama

A eficácia do LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) no tratamento do câncer de mama avançado ficou comprovada no estudo prospectivo, em 76 pacientes na perimenopausa. Foram feitas doses mensais de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg, até se observar a progressão da doença. Foram feitas análises de resposta aos 3 e 6 meses de tratamento. Resposta objetiva foi alcançada em 39 (51,3%) das pacientes após 3 meses em 23 (30,3%) dos pacientes após 6 meses, e foram definidas como remissão completa ou parcial ou estabilização da doença de acordo com os critérios da OMS utilizados na época (OMS 1979).

A eficácia do LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) de 11,25 mg no tratamento do câncer de mama avançado ficou comprovada no estudo prospectivo, de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico, que teve como comparador pacientes que eram submetidas a quimioterapia padrão com ciclofosfamida, metotrexato e fluouracil (CMF).³

No estudo TABLE³, 599 pacientes em pré-menopausa com diagnóstico de câncer de mama, positivos para receptor de estrogênio, confirmados histologicamente, nos estágios II ou IIIA, foram elegíveis para o estudo e randomizados, dentro de 6 semanas após o tratamento cirúrgico, em dois grupos de tratamento. No grupo 1 foram tratadas com o acetato de leuprorrelina 11,25 mg, 299 pacientes, e no grupo 2 foram tratadas com o esquema quimioterápico padrão CMF, 300 pacientes. O seguimento médio foi de 5,8 anos, a sobrevida livre de recidiva foi similar em ambos os grupos de tratamento ($P=0.15$). Uma análise exploratória da sobrevida global foi favorável ao grupo de tratamento com acetato de leuprorrelina de 11,25 mg, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 81% para o grupo 1 e de 71,9% para o grupo 2 ($P=0.005$). Também houve uma tendência maior de mortalidade relacionada ao câncer de mama no grupo 2.

Os resultados desse estudo demonstraram que o tratamento com acetato de leuprorrelina de 11,25mg, de uso trimestral é tão efetivo, e não é inferior ao tratamento quimioterápico padrão com CMF, nesta população de pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Seus dados de eficácia podem também ser interpretados como dados que dão sustentação para a preparação mensal de 3,75 mg.

Puberdade Precoce



Nas crianças com puberdade precoce central (CPP), as gonadotrofinas estimuladas e basais são reduzidas para os níveis pré-puberdade. A testosterona e o estradiol são reduzidos aos níveis pré-puberdade nos meninos e nas meninas, respectivamente. A redução das gonadotrofinas permitirá o crescimento e o desenvolvimento físico e psicológico normais. A maturação natural ocorre quando as gonadotrofinas voltam aos níveis pré-puberdade após a descontinuação de acetato de leuprorrelina.

Um estudo foi realizado com um grupo de 55 indivíduos com puberdade precoce central (49 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, nunca tratados anteriormente com agonistas de GnRH), tratados mensalmente com LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) até atingir a idade apropriada para a puberdade. Após a interrupção do tratamento, foi feito o acompanhamento de 40 indivíduos deste grupo.

Foram notados os seguintes efeitos fisiológicos com a administração crônica do acetato de leuprorrelina nessa população de pacientes.

1. Crescimento Esquelético. Um aumento mensurável no comprimento do corpo pode ser notado, considerando que placas da epífise não se fecham prematuramente.

2. Crescimento dos Órgãos. Os órgãos reprodutores retornarão ao estado pré-puberdade.

3. Menstruação. O fluxo menstrual se presente, cessará.

Neste estudo em 22 das 55 crianças com puberdade precoce central, foram administradas doses de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a cada quatro semanas e os níveis plasmáticos foram determinados de acordo com as categorias de peso constantes na Tabela a seguir:

Intervalo de peso do paciente (kg)	Média do peso do grupo (kg)	Dose (mg)	Níveis plasmáticos (ng/mL)
20,2 a 27,0	22,7	7,5	0,77 ± 0,33
28,4 a 36,8	32,5	11,25	1,25 ± 0,06
39,3 a 57,5	44,2	15	1,59 ± 0,65

A média de peso do grupo é determinada na semana 04 imediatamente antes da administração da injeção de acetato de leuprorrelina. Os níveis do fármaco nas semanas 12 e 24 foram similares aos níveis da semana 04.

- Dados do Período de Tratamento

Durante o período de tratamento, a administração mensal de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) suprimiu os níveis de gonadotropinas e esteróides sexuais a níveis pré-puberais. A supressão das concentrações de pico estimuladas por LH para valores < 1.75 mIU/mL foi atingida por 96% dos indivíduos no mês 1. O número e a porcentagem de indivíduos com supressão do pico estimulado por LH < 1.75 mIU/mL e o pico médio ± desvio padrão do pico estimulado por LH ao longo do tempo é apresentado na Tabela 1. A idade média ± DP no início do tratamento foi 7 ± 2 anos e a duração do tratamento foi 4 ± 2 anos. Seis meses após o fim do período de tratamento, o pico médio estimulado por LH foi de 20.6 ± DP 13.7 mIU/mL (n=30).



Tabela 1: Número e porcentagem de pacientes com pico estimulado por LH < 1.75 mIU/mL e Pico de LH médio (DP) em cada visita clínica

Semanas de estudo	n com pico estimulado por LH < 1.75 mIU/mL/ N com a medição de LH para aquela semana		Pico de LH médio (DP)
	n/N	%	
Baseline	0/55	0%	35,0 (21,32)
Semana 4	53/55	96,4%	0,8 (0,57)
Semana 12	48/54	88,9%	1,1 (1,77)
Semana 24	48/53	90,6%	0,8 (0,79)
Semana 36	51/54	94,4%	0,6 (0,43)
Semana 48	51/54	94,4%	0,6 (0,47)
Semana 72	52/52	100%	0,5 (0,30)
Semana 96	46/46	100%	0,4 (0,33)
Semana 120	40/40	100%	0,4 (0,27)
Semana 144	36/36	100%	0,4 (0,24)
Semana 168	27/28	96,4%	1,2 (4,58)
Semana 216	18/19	94,7%	0,5 (0,90)
Semana 240	16/17	94,1%	0,4 (0,62)
Semana 264	14/15	93,3%	0,4 (0,41)
Semana 288	11/11	100%	0,3 (0,22)
Semana 312	9/9	100%	0,4 (0,20)
Semana 336	6/6	100%	0,3 (0,10)
Semana 360	6/6	100%	0,3 (0,13)
Semana 384	5/5	100%	0,2 (0,10)
Semana 408	3/3	100%	0,2 (0,09)
Semana 432	2/2	100%	0,3 (0,04)
Semana 456	2/2	100%	0,2 (0,04)
Semana 480	1/1	100%	0,2 (NA)
Semana 504	1/1	100%	0,2 (NA)

A supressão (definida como regressão ou não mudança) dos sinais clínicos/físicos da puberdade foi atingida pela maioria dos pacientes. Em mulheres, a supressão do desenvolvimento das mamas variou de 66,7 a 90,6% dos indivíduos durante os primeiros 5 anos de tratamento. A média do estradiol estimulado foi de 15,1 pg/mL nas condições basais, diminuindo para o menor nível de detecção (5,0 pg/mL) na semana 4 e foi mantido durante os primeiros 5 anos de tratamento. Em homens, a supressão do desenvolvimento da genitália variou de 60% a 100% dos indivíduos durante os primeiros 5 anos de tratamento. A média de testosterona estimulada foi 347,7 ng/dL nas



condições basais e foi mantida a níveis não superiores a 25,3 ng/dL durante os 5 primeiros anos de tratamento.

Um “efeito rebote” da hemorragia transitória ou sangramento vaginal durante as 4 primeiras semanas de tratamento foi observado em 19,4% (7/36) meninas que não atingiram a menarca nas condições basais. Após as primeiras 4 semanas e durante o período de tratamento restante, nenhum indivíduo relatou sangramento semelhante à menstruação, e apenas um raro sangramento vaginal foi observado.

Em muitos indivíduos, houve diminuição da taxa de crescimento durante o tratamento, assim como a razão idade óssea : idade cronológica. Após 5 anos, a taxa de crescimento média variou entre 3,4 a 5,6 cm/ano. A razão média da idade óssea pela idade cronológica diminuiu de 1,5 nas condições basais para 1,1 no final do tratamento. A pontuação de desvio padrão da estatura média mudou de 1,6 nas condições basais para 0,7 no fim da fase de tratamento.

- Dados do período do acompanhamento:

Para a avaliação da função reprodutiva (em mulheres) e da estatura definitiva, 35 mulheres e 5 homens participaram de um período de acompanhamento pós-tratamento. Aos 6 meses pós-tratamento, a maioria dos indivíduos apresentou reversão dos níveis puberais de LH (87,9%) e os sinais clínicos de retomada da progressão puberal foram evidentes com o aumento no desenvolvimento das mamas em garotas (66,7%) e aumento do desenvolvimento da genitália em garotos (80%).

Dos 40 pacientes avaliados no acompanhamento, 33 foram observados até que eles atingissem estatura adulta definitiva ou quase definitiva. Estes pacientes apresentaram um aumento médio da estatura adulta definitiva quando comparado à estatura adulta prevista nas condições basais. A pontuação de desvio padrão da estatura adulta definitiva média foi -0,2.

Após a interrupção do tratamento, foram relatadas menstruações regulares para todos os indivíduos do sexo feminino que atingiram 12 anos durante o acompanhamento; o tempo médio para a menstruação foi de aproximadamente 1,5 anos; a idade média no início da menstruação foi 12,9 anos. Os dados para avaliar a função reprodutiva foram obtidos em um exame pós-estudo de 20 garotas que atingiram a maioridade (18-26 anos); foram relatados ciclos menstruais normais em 80% das mulheres; 12 casos de gravidez foram relatados de 7 dos 20 indivíduos, incluindo múltiplos casos de gravidez para 4 indivíduos.

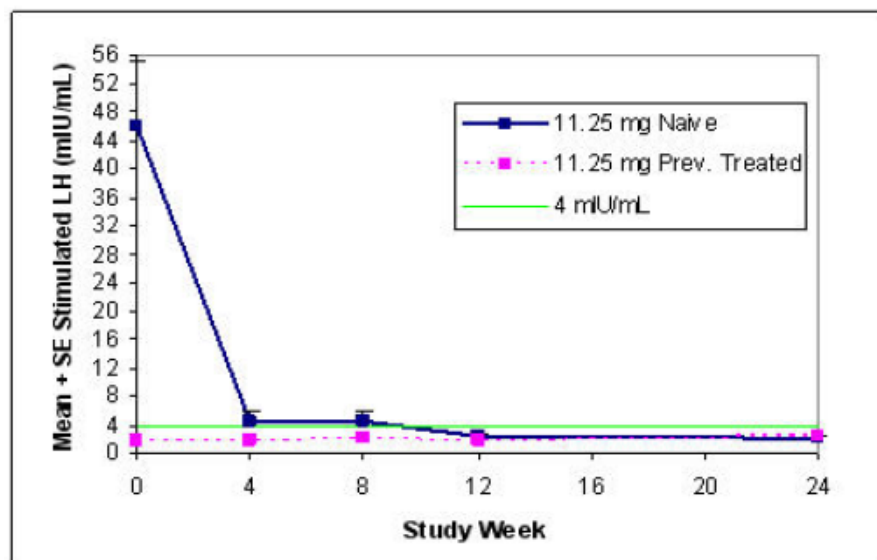
Em um estudo clínico randomizado e aberto realizado com LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg em formulação para uso trimestral, 42 pacientes, com idade entre 1 e 11 anos, receberam o medicamento. O grupo estudado teve um número igual de pacientes virgens de tratamento que tinham níveis de LH puberais e pacientes que estavam em tratamento prévio com agonistas do GnRHa mensais que tinham níveis de LH pré-puberais ao início do estudo. O percentual de pacientes com supressão de níveis de pico de LH estimulado para < 4 mUI/mL, como determinado por meio de avaliações nos meses 2, 3 e 6 foi de 78,6%.

Tabela 2: Supressão de níveis de pico de LH estimulado entre o mês 2 e o mês 6



LUPRON DEPOT® 11,25 mg a cada 3 meses			
Parâmetro	Virgens de tratamento (N = 21)	Previamente tratados (N = 21)	Total de pacientes (N = 42)
Porcentual de supressão	76,2%	81,0%	78,6%
(IC de 95%)	52,8; 91,8	58,1; 94,6	63,2; 89,7
* Os pacientes previamente tratados, fizeram tratamento com GnRHa por pelo menos 6 meses antes deste estudo.			

A média de pico de LH estimulada para todas as visitas é mostrada no gráfico abaixo por dose e subgrupo (virgens de tratamento e previamente tratados):



O porcentual de 93% (39 de 42) dos pacientes tiveram os níveis de esteróides sexuais (estradiol e testosterona) suprimidos à níveis pré-puberais em todas as visitas. Supressão clínica da puberdade em pacientes do sexo feminino foi observada em 29 de 32 (90,6%) pacientes no mês 6. Supressão clínica da puberdade em pacientes do sexo masculino foi observada em 1 de 2 pacientes (50,0%) no mês 6. Em pacientes com informações completas relacionadas à idade óssea, 29 de 33 sujeitos (87,9%) tiveram uma diminuição na razão entre idade óssea e idade cronológica no mês 6 quando comparado à triagem.

Referências Bibliográficas:

1- Wechsel WH, Zerbib M, Pagano F, et al. Randomized Open Label Comparative Study of the Efficacy, Safety and Tolerability, of Leuporelin Acetate 1M and 3M Depot in Patients with Advanced Prostatic Cancer. Eur Urol. 1996;30(supl 1):7-14.

2- Jocham D. Leuporelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: long-term follow-up results. Urologia internationalis 1998;60 Suppl 2:18-24; discussion 35.



3- Schmid P, Untch M, Kosse V, et al. Leuprorrelin Acetate Every-3-months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Treatment in Premenopausal Patients with Node-Positive Breast Cancer: The TABLE Study. J Clin Oncol 2007;25(18):2509-15.

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor - Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

O acetato de leuprorrelina, substância ativa do medicamento LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina), é um nonapeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotrofina e é quimicamente distinto dos esteroides. Seu nome químico é acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-N-etil-L-prolinamida (sal). O acetato de leuprorrelina em LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é apresentado como microesferas liofilizadas estéreis que, quando misturadas com o diluente, tornam-se uma suspensão para uso intramuscular.

Farmacodinâmica:

O acetato de leuprorrelina, um agonista do LH-RH, age como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina quando administrado continuamente e em doses terapêuticas. Os estudos em animais e em humanos indicam que, seguindo-se a uma estimulação inicial, a administração crônica de acetato de leuprorrelina resulta em suspensão da esteroidogênese ovariana e testicular. Esse efeito é reversível com a descontinuação da terapêutica.

A administração de acetato de leuprorrelina resultou na inibição do crescimento de tumores hormônio-dependentes (tumores prostáticos em ratos machos das espécies Nobel e Dunning e tumores mamários DMBA-induzidos em ratas), bem como causou atrofia dos órgãos reprodutores. Em humanos, a administração de acetato de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um transitório aumento dos níveis dos esteroides gonadais (testosterona e di-hidrotestosterona em homens; e estrona e estradiol em mulheres na pré-menopausa).

Contudo, a administração contínua do acetato de leuprorrelina, nas doses recomendadas, resulta em diminuição dos níveis de LH, FSH e esteroides sexuais. Em homens, a testosterona é reduzida aos níveis de castração ou pré-puberais. Em mulheres na pré-menopausa, os estrógenos são reduzidos aos níveis pós-menopausa. A redução dos níveis desses hormônios ocorre dentro de um mês após o início do tratamento com doses recomendadas.

Farmacocinética:

O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral. A biodisponibilidade quando administrado por via subcutânea é comparável a da administração intramuscular.

Absorção: Os níveis séricos médios obtidos ao final de 1 mês após a administração única de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) em pacientes com neoplasia prostática, na dose de 3,75 mg, por via subcutânea ou intramuscular, foi de 0,7 ng/mL. Não houve indícios de acúmulo do



fármaco no organismo. Níveis séricos de acetato de leuprorrelina 3,75 mg foram mensurados em 11 pacientes com câncer de mama na pré-menopausa superior a 12 semanas. Os níveis medidos de acetato de leuprorrelina foram acima de 0,1 ng/mL após 4 semanas e permanecendo estável após a re-injeção (em 8 e 12 semanas). Não houve tendência de acúmulo da droga. Após uma administração única de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg em homens com câncer de próstata avançado, um rápido aumento da concentração de acetato de leuprorrelina é observado. Nível sérico máximo de $21,82 \pm 11,24$ ng/mL foi observado 3 horas após uma única injeção da apresentação de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg. A taxa de liberação do acetato de leuprorrelina estabiliza-se dentro de 7 a 14 dias após a administração. Na 4^a semana, observa-se uma concentração plasmática média do acetato de leuprorrelina de $0,26 \pm 0,1$ ng/mL. A concentração plasmática média do acetato de leuprorrelina decresce para $0,17 \pm 0,08$ ng/mL em 12 semanas.

Após uma única aplicação de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg em mulheres saudáveis, uma concentração plasmática média de 36,3 ng/mL foi observada em 4 horas. O acetato de leuprorrelina pareceu ser liberada a uma taxa constante, mantendo uma concentração equilíbrio durante as três primeiras semanas. O nível médio declina gradualmente após a 3^a semana, chegando próximo ao limiar mínimo de detecção até a 12^a semana. A média (\pm desvio padrão) da concentração do acetato de leuprorrelina da 3^a até a 12^a semana foi $0,23 \pm 0,09$ ng/mL.

No entanto, o acetato de leuprorrelina e seu principal metabolito inativo não podem ser distinguidos com o ensaio que foi empregado neste estudo. A elevação inicial, seguido de rápido declínio para um nível de estado estacionário, foi semelhante ao padrão de liberação da formulação mensal.

Após uma administração única de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg em crianças com puberdade precoce central, a o nível sérico máximo foi de 19,1 ng/mL. As concentrações declinaram para 0,08 ng/mL na 2^a semana após administração. A concentração plasmática média de leuprorrelina permaneceu constante do 1^o ao 3^o mês. As concentrações médias de leuprorrelina três meses após 1^a e 2^a administração foram similares indicando que não há acúmulo de leuprorrelina após administrações repetidas.

Distribuição: o volume médio de distribuição do acetato de leuprorrelina, no estado de equilíbrio, após administração intravenosa em bolus em voluntários sadios do sexo masculino foi de 27 litros. A ligação às proteínas plasmáticas humanas in vitro variou de 43% a 49%.

Metabolismo: em voluntários sadios do sexo masculino, uma injeção de 1 mg de acetato de leuprorrelina por via intravenosa em bolus, revelou que a depuração sistêmica média foi de 7,6 L/h, com meia-vida de eliminação final de aproximadamente três horas, com base em um modelo de dois compartimentos.

Estudos em animais mostraram que o acetato de leuprorrelina marcado com C¹⁴ foi metabolizado em peptídeos menores inativos, um pentapeptídeo (Metabólito I), tripeptídeos (Metabólitos II e III) e um dipeptídeo (Metabólito IV). Esses fragmentos podem ser metabolizados posteriormente.

As concentrações plasmáticas do principal metabólito (M-I), avaliadas em cinco pacientes com câncer de próstata que receberam acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT[®]), atingiram a concentração máxima em duas a seis horas depois da administração e foram aproximadamente 6% da concentração de pico da substância-mãe. Uma semana depois da administração, as concentrações plasmáticas médias de M-I foram aproximadamente 20% das concentrações médias do acetato de leuprorrelina.



Eliminação: após a administração de 3,75 mg do acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a três pacientes, menos de 5% da dose administrada foi recuperada sob a forma de substância-mãe e metabólito M-I na urina em 27 dias.

Populações especiais: a farmacocinética do acetato de leuprorrelina em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi determinada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, ou a nonapeptídeos similares, ou a qualquer um dos excipientes.

Casos isolados de anafilaxia foram reportados com a formulação de uso mensal de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina).

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Quando a suspensão de depósito mensal foi administrada uma vez em coelhas no sexto dia de gestação nas doses testadas de 0,00024; 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/300 a 1/3 da maior dose recomendada em humanos adultos) produziu um aumento, dependente da dose, nas principais anomalias fetais.

Estudos semelhantes em ratos não demonstraram um aumento de malformações fetais. Houve um aumento da mortalidade fetal e diminuição do peso fetal com as duas doses maiores de acetato de leuprorrelina em coelhos e com a dose mais elevada em ratos. Os efeitos sobre a mortalidade fetal são consequências lógicas das alterações nos níveis hormonais causadas pela substância. Portanto, existe possibilidade de anormalidades fetais e aborto espontâneo se este medicamento for administrado durante a gravidez.

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado em pacientes com sangramento vaginal de causa não diagnosticada.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT[®]) tanto para humanos quanto animais. Uma margem de segurança geral foi utilizada, visando contemplar todas as apresentações registradas de LUPRON[®] e LUPRON DEPOT[®].

Categoria X:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o início do tratamento, os níveis de esteroides gonadotrópicos e sexuais elevaram-se a um nível superior ao normal devido ao efeito estimulante natural da droga. Logo, pode ser observado aumento dos sinais e sintomas clínicos durante esse período.

Pode ocorrer piora dos sinais pré-existentes e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento. Essa piora dos sintomas pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais.

Densidade mineral óssea: durante qualquer estado hipoestrogênico, podem ocorrer alterações da densidade mineral óssea em mulheres e em homens com câncer de próstata em tratamento prolongado. Não há estudos em homens quanto a reversibilidade da perda de massa óssea após a



retirada do acetato de leuprorrelina. Em mulheres, a perda de massa óssea pode ser reversível após a suspensão do tratamento com acetato de leuprorrelina.

Convulsões: em relatórios de pós-comercialização, foi observado convulsão em pacientes durante o tratamento com acetato de leuprorrelina. Entre os pacientes estão mulheres, população pediátrica, pacientes com histórico de crises convulsivas, epilepsia, distúrbios cerebrovasculares, anomalias do sistema nervoso central ou tumores, e em pacientes que utilizaram medicamentos concomitantes que são associados a convulsões como bupropiona e inibidores da recaptação de serotonina. Convulsões também foram relatadas em pacientes fora das condições mencionadas acima.

Câncer de Próstata: inicialmente, o acetato de leuprorrelina, como qualquer agonista LH-RH, causa aumento de aproximadamente 50% nos níveis séricos de testosterona durante a primeira semana de tratamento. Ocasionalmente pode-se desenvolver breve piora dos sintomas, ou maior ocorrência de sinais e sintomas do câncer de próstata durante as primeiras semanas de tratamento com acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT®). Um pequeno número de pacientes pode relatar aumento temporário na dor nos ossos, que pode ser controlado sintomaticamente. Assim como com outros agonistas do LH-RH, foram observados casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal, o que pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais. Nos pacientes sob risco, deve-se iniciar a terapêutica com LUPRON® (acetato de leuprorrelina) (apresentação para uso subcutâneo diário) nas primeiras duas semanas, para facilitar a interrupção do tratamento, caso isso seja necessário.

Pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados atentamente nas primeiras semanas de tratamento.

Hiperglicemia e um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes foi reportado em homens recebendo agonistas do LH-RH. Hiperglicemia pode representar o desenvolvimento de diabetes mellitus ou o agravamento do controle da glicemia em pacientes com diabetes. Deve ser realizado monitoramento periódico da glicose sanguínea e/ou hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes recebendo agonistas do LH-RH e controlados de acordo com as práticas atuais para o tratamento de hiperglicemia ou diabetes.

Aumento do risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral associados com o uso de agonistas do LH-RH tem sido relatados em homens. O risco é relativamente baixo baseado nas probabilidades e razões reportadas e, deve ser avaliado cuidadosamente ao determinar o tratamento de pacientes com câncer de próstata, juntamente com os fatores de risco cardiovascular. Pacientes recebendo agonistas de LH-RH devem ser monitorados sobre sinais e sintomas sugestivos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e devem ser controlados de acordo com a prática clínica atual.

Efeitos no Intervalo QT/QTc: foi observado o prolongamento da onda QT durante a terapia de longo prazo com inibidores andrógenos. Os médicos devem considerar se os benefícios da terapia de inibição androgênica superam os riscos potenciais em pacientes com síndrome do QT Longo congênito, anormalidades eletrólitas ou insuficiência cardíaca congestiva e em pacientes utilizando medicamentos antiarrítmicos de Classe IA (quinidina, procainamida) ou Classe III (amiodarona, sotalolol).

Exames laboratoriais: a resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada pela avaliação dos níveis plasmáticos de testosterona, assim como do antígeno prostático específico. Na maioria dos pacientes os níveis de testosterona se elevam acima dos valores basais na primeira semana de tratamento, retornando a esses valores ou abaixo deles no final da segunda semana. Níveis de



castração são alcançados dentro de 2 a 4 semanas e, uma vez obtidos, são mantidos pelo tempo que o paciente utilizar o fármaco.

Endometriose/fibroma uterino: durante a fase inicial da terapia, ocorre um aumento temporário dos esteroides sexuais, em relação ao basal, devido ao efeito fisiológico do fármaco. Isto pode levar a um aumento dos sintomas e sinais clínicos durante os primeiros dias de tratamento, mas que desaparecem com a continuidade do tratamento em doses adequadas. No entanto, casos de sangramento vaginal intenso com necessidade de intervenção médica ou cirúrgica foram reportados com o uso contínuo de acetato de leuprorrelina para tratamento de leiomioma uterino submucoso. O uso seguro de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal.

Puberdade precoce: A não adesão ao tratamento ou doses inadequadas podem resultar em controle inadequado do processo puberal. As consequências deste controle inadequado incluem o retorno dos sinais de puberdade, tais como, menstruação, desenvolvimento das mamas e crescimento testicular. As consequências a longo prazo do controle inadequado da secreção esteroide gonadal são desconhecidas, mas podem incluir um comprometimento na estatura adulta. A resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada 1 a 2 meses após início da terapia, com um teste de estimulação do GnRH e dosagem dos níveis dos esteroides sexuais. A determinação do avanço da idade óssea deve ser realizada a cada 6-12 meses. Os hormônios sexuais podem aumentar ou ultrapassar os níveis pré-puberais, se a dose for inadequada. Uma vez definida a dose terapêutica, os níveis de gonadotrofina e esteroides sexuais cairão a níveis pré-puberais.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade, teratogênese: foi realizado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, foi notada uma incidência dose-relacionada de hiperplasia hipofisária e adenomas hipofisários benignos, quando o medicamento foi administrado subcutaneamente por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4 mg/kg). Houve um significativo aumento de adenomas de ilhotas pancreáticas nas fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares nos machos, mas sem relação com a dose (incidência maior em grupos com baixas doses). Em camundongos, não foi observada qualquer anormalidade hipofisária ou tumores em doses tão altas quanto 60 mg/kg, por 2 anos. Pacientes foram tratados com o acetato de leuprorrelina por até 3 anos com doses tão altas quanto 10 mg/dia e por 2 anos com doses tão altas quanto 20 mg/dia. Sinais clínicos de anormalidade hipofisária não foram observados em quaisquer desses pacientes.

Estudos de mutagenicidade foram realizados com acetato de leuprorrelina em sistemas bacterianos e de mamíferos. Tais estudos não mostraram evidências de um potencial mutagênico para esse fármaco.

Não foi possível realizar estudo de fertilidade em ratos com a formulação de injeção diária de acetato de leuprorrelina. Baseado nos efeitos farmacológicos no eixo hipofisário-gonadal e baseado nos achados em animais com formulação de suspensão de depósito, leuprorrelina pode apresentar efeitos adversos na fertilidade feminina e masculina.

A administração de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito em ratos machos e fêmeas com doses mensais de 0,024, 0,24 e 2,4 mg/kg por 3 meses (tão baixa quanto 1/300 da dose mensal estimada para humanos) causou atrofia dos órgãos reprodutores e supressão da função reprodutiva.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT[®]) tanto para humanos quanto animais.



Uma margem de segurança geral foi utilizada, visando contemplar todas as apresentações registradas de LUPRON® e LUPRON DEPOT®.

Estudos clínicos e farmacológicos em mulheres, com análogo similar ou com o acetato de leuprorrelina, mostraram completa reversão da supressão da fertilidade quando o medicamento foi interrompido após administração contínua por períodos de até 24 semanas. Não há dados em humanos relacionados à fertilidade masculina seguida do tratamento com acetato de leuprorrelina.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há recomendações especiais para esta faixa etária.

Uso durante a gravidez: o uso seguro de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. Existe a possibilidade da ocorrência de anormalidades fetais e aborto espontâneo se a medicação for administrada durante a gravidez (ver **Contraindicações**). Se a paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada. LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal. O uso de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado durante a gravidez.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso na lactação: desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Logo, LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos sobre interação do acetato de leuprorrelina com outras substâncias. Entretanto, considerando que a leuprorrelina é um peptídeo principalmente metabolizado pela peptidase e não pelas enzimas do citocromo P450, conforme observado em estudos específicos, e que a substância é apenas cerca de 46% ligada às proteínas plasmáticas, não são esperadas interações medicamentosas.

Alterações em exames laboratoriais durante o tratamento

A administração de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito em mulheres resulta na supressão do sistema hipofisário-gonadal. A função normal geralmente é recuperada em até 3 meses após a descontinuação do tratamento. Portanto, os exames de diagnóstico da função hipofisária gonadotrófica e gonadal realizados durante o tratamento até 3 meses após a descontinuação do produto podem não ser conclusivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da luz. Não congelar. Manter o produto na embalagem até seu uso.



Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, **LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg** se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de **24 meses**, a partir da data de fabricação.

Se armazenado nas condições necessárias, **LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg** se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de **36 meses**, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a reconstituição, a suspensão deve ser descartada se não for usada imediatamente ou se houver sobras no frasco, visto que o produto não contém conservantes.

Características físicas e organolépticas

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg:

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é apresentado em microesferas liofilizadas (pó) de coloração branca e livre de grumos.

Após a diluição, LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg apresenta-se como uma suspensão branca que em repouso há formação de sedimento branco que é imediatamente re-suspenso com agitação.

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg:

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg é apresentado na forma de pó branco em microesferas liofilizadas. A solução reconstituída apresenta-se como suspensão branca, que em descanso deposita um sedimento branco que é imediatamente re-suspenso com agitação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) não terá ação se tomado por via oral.

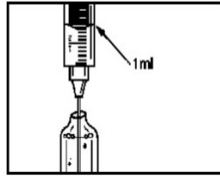
LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado por via intramuscular.

Seguindo a mesma orientação para outras drogas injetáveis, os locais de aplicação devem ser variados periodicamente.

Preparação para administração:

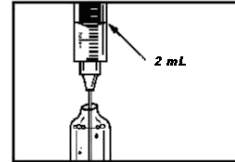
LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é apresentado em microesferas liofilizadas, devendo ser previamente reconstituído por meio de adição de diluente para administração mensal através de dose única intramuscular.

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg deve ser previamente reconstituído por meio de adição de diluente, para administração a cada 3 meses através de dose única intramuscular. As recomendações para a reconstituição de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 11,25 mg são as seguintes:



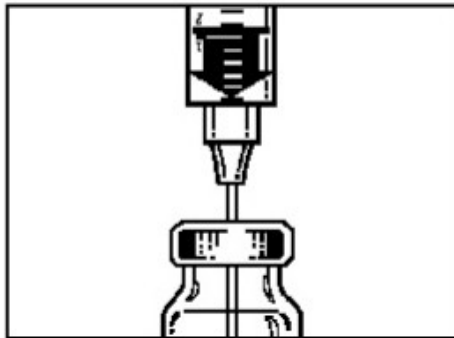
1. Para LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,25 mg:

Usando a seringa com uma das agulhas calibre 22, retirar 1 mL de diluente da ampola (qualquer quantidade que sobrar do diluente deve ser descartada) que acompanha o produto.

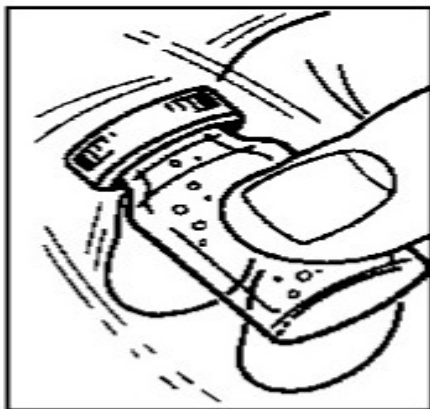


1. Para LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg:

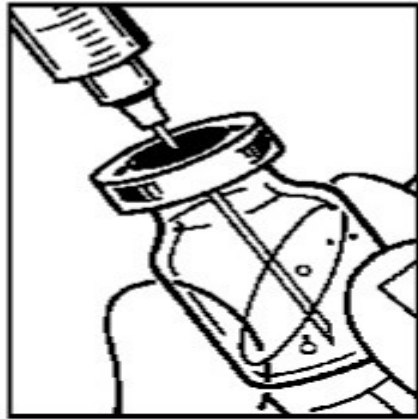
Usando a seringa com uma das agulhas calibre 23, retirar 2 mL de diluente da ampola (qualquer quantidade que sobrar do diluente deve ser descartada) que acompanha o produto.



2. Após retirar a tampa externa de proteção do frasco, injetar o diluente dentro do mesmo, usando técnica asséptica.



3. Agitar bem o frasco até que as microesferas (partículas) e o diluente formem uma suspensão uniforme, que pode ter uma aparência leitosa.



4. Imediatamente após a reconstituição da suspensão, retirar o conteúdo total do frasco através das mesmas seringa e agulha. Limpar o local da pele onde vai ser feita a injeção, com algodão umedecido com álcool. Trocar a agulha (usar a segunda agulha incluída na embalagem), introduzir a agulha através da pele e injetar o medicamento por via intramuscular. Após injetar o medicamento, retirar a agulha e usar novamente outro algodão com álcool e passar suavemente sobre o local onde foi feita a injeção.

Nenhum outro diluente deve ser utilizado para a reconstituição deste medicamento.

Usar cada seringa somente uma vez. Cuidado ao descartá-la. As agulhas jogadas sem proteção no lixo podem ferir acidentalmente as pessoas. Nunca deixar seringas, agulhas ou medicamentos ao alcance das crianças.

NOTA: sangue aspirado pode ser visto, logo no início da seringa se um vaso sanguíneo é penetrado acidentalmente. Se estiver presente, o sangue pode ser visto no eixo da agulha.

Posologia

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado sob supervisão do médico.

A posologia recomendada de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é de uma injeção de dose única intramuscular mensalmente.

A posologia recomendada de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg é de uma injeção de dose única intramuscular a cada 3 meses.

A posologia recomendada de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é:

Neoplasia de próstata: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento do câncer de próstata em estágio avançado pelo tempo determinado pelo médico.

Câncer de mama: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento do câncer de mama em estágio avançado pelo tempo determinado pelo médico.

Fibroma uterino: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento do leiomioma uterino (fibroma uterino) por um período de seis meses. LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg deve ser aplicado em intervalos de 3 meses (2 aplicações).

Endometriose: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento de endometriose por um período de seis meses. LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg deve ser aplicado em intervalos de 3 meses (2 aplicações).

Puberdade precoce:

A dose de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg deve ser individualizada pelo médico para cada criança. A dose está baseada na proporção de mg de leuprorrelina por kg de peso corporal (mg/kg). Crianças mais jovens requerem maiores doses, de acordo com a proporção mg/kg.

Pode haver diferentes regimes de dosagem para a CPP mas, o tratamento só deve iniciar com a menor dose possível. A dose inicial recomendada é de 0,3 mg/kg a cada 4 semanas (mínimo de 7,5



mg) administrada em dose única por via intramuscular. A dose inicial pode ser determinada pelo peso corporal da criança como indicado na tabela abaixo:

Peso corporal	Dose inicial	Número de injeções
Peso menor que 25,0 kg	7,50 mg por mês	2 (de 3,75 mg)
Peso entre 25,0 e 37,5 kg	11,25 mg por mês	3 de 3,75 mg
Peso maior que 37,5 kg	15,00 mg por mês	4 (de 3,75 mg)

Quando duas ou mais injeções são necessárias para atingir a dose total, estas devem ser administradas no mesmo momento.

Dose de manutenção: a primeira dose encontrada pode resultar em adequada supressão hormonal e provavelmente poderá ser mantida na maioria das crianças durante todo o tratamento. No entanto, não há dados suficientes para orientação do ajuste posológico de pacientes que aumentam de faixa de peso após o início da terapia em idade muito jovem e de baixa dosagem. Recomenda-se que a supressão hormonal adequada seja verificada em tais pacientes cujo peso aumentou significativamente durante a terapia.

Se a supressão clínica e hormonal adequada não for alcançada, a dose deve ser aumentada para 11,25 mg ou 15 mg na próxima injeção mensal até que a supressão adequada seja alcançada. Esta dose efetiva será considerada a dose de manutenção.

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg está indicado no tratamento da puberdade precoce central pelo tempo determinado pelo médico.

Em um estudo, uma única dose de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg foi administrada por via intramuscular em voluntárias saudáveis do sexo feminino. A absorção foi caracterizada por um aumento inicial da concentração plasmática, com pico de concentração após 04 horas variando entre 4,6 a 10,2 ng/mL. No entanto, acetato de leuprorrelina e seu metabólito inativo não puderam ser distinguidos através do método utilizado neste estudo. Após um aumento inicial, as concentrações de leuprorrelina alcançaram um platô após 02 dias da administração e esta concentração se manteve relativamente estável por cerca de 04 a 05 semanas, com concentrações plasmáticas de cerca de 0,30 ng/mL.

Como a administração do medicamento é mensal, o limite máximo diário de administração não é aplicável.

Após uma única administração de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg em pacientes do sexo feminino, foi observada após 04 horas, a concentração plasmática média de 36,3 ng/mL. O acetato de leuprorrelina mostrou liberação constante após o início do estágio estacionário que ocorreu durante a terceira semana após a administração e os níveis médios em seguida, diminuíram gradualmente até o limite inferior de detecção após 12 semanas. A concentração média (desvio padrão) de acetato de leuprorrelina entre a 3ª. e 12ª. semana foi de $0,23 \pm 0,09$ ng / mL. No entanto, acetato de leuprorrelina e seu metabólito inativo não puderam ser distinguidos através do método utilizado neste estudo.

A liberação inicial, seguido de rápido declínio até um nível de estado estacionário, foi semelhante ao padrão de liberação de dos produtos de administração mensal.

Como a administração do medicamento é trimestral, o limite máximo diário de administração não é aplicável.



9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir estão comumente associadas com a ação farmacológica do acetato de leuprorrelina na esteroidogênese, a frequência dessas reações é desconhecida:

Homens:

Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos): aumento do tumor da próstata, agravamento do câncer de próstata.

Alterações do metabolismo e nutrição: ganho e perda de peso.

Alterações psiquiátricas: perda ou diminuição do libido, aumento do libido.

Alterações do sistema nervoso: cefaleia, fraqueza muscular.

Alterações vasculares: vasodilatação, fogachos, hipotensão, hipotensão postural.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: pele seca, hiperidrose, rash, urticária, crescimento anormal de pelos, alterações do cabelo, suores noturnos, hipotricose, alterações na pigmentação da pele, suor frio, hirsutismo.

Alterações do sistema reprodutor: ginecomastia, mastalgia, disfunção erétil, dor testicular, aumento das mamas, dor nas mamas, dor prostática, inchaço do pênis, alterações no pênis, atrofia testicular.

Alterações gerais e no local da aplicação: ressecamento das mucosas.

Alterações investigacionais: aumento do PSA, diminuição da densidade óssea.

Longa exposição (6 a 12 meses): diabetes mellitus, tolerância à glicose prejudicada, aumento do colesterol total, aumento do LDL, aumento do triglicérides, osteoporose.

Mulheres:

Alterações do metabolismo e nutrição: ganho e perda de peso.

Alterações psiquiátricas: perda ou diminuição do libido, aumento do libido, efeitos na labilidade emocional.

Alterações do sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação, fogachos, hipotensão.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: acne, seborreia, pele seca, urticária, odor anormal na pele, hiperidrose, crescimento anormal dos pelos, hirsutismo, alterações capilares, eczema, alterações nas unhas, suores noturnos.

Alterações do sistema reprodutor: hemorragia vaginal, dismenorrea, alterações na menstruação, aumento das mamas, ingurgitamento mamário, atrofia mamária, corrimento genital, corrimento vaginal, galactorreia, dor mamária, metrorragia, sintomas da menopausa, dispareunia, alterações uterinas, vulvovaginites, menorragia.

Alterações gerais e no local da aplicação: sensação de calor e irritabilidade.

Alterações investigacionais: diminuição da densidade óssea.

Longa exposição (6 a 12 meses): diabetes mellitus, tolerância à glicose prejudicada, aumento do colesterol total, aumento do LDL, aumento do triglicérides, osteoporose.

Crianças:

Alterações psiquiátricas: efeitos na labilidade emocional.

Alterações do sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: acne, seborreia, rash incluindo eritema multiforme.



Alterações do sistema reprodutor: hemorragia vaginal, corrimento vaginal, vulvovaginites.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, reações no local da injeção incluindo abscessos.

As reações adversas a seguir foram relatadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização:

Homens:

Câncer de próstata

Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentaram acima dos valores basais durante a primeira semana, diminuindo depois disso a níveis basais ou inferiores no final da segunda semana de tratamento. Esse aumento transitório nos níveis hormonais foi ocasionalmente associado com uma piora temporária dos sinais e sintomas.

Atenção especial deve ser dedicada aos pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria, pois um potencial agravamento dos sinais e sintomas no início do tratamento pode acarretar problemas neurológicos, tais como fraqueza e/ou parestesia dos membros inferiores ou piora dos sintomas urinários.

As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) em estudos clínicos. Como o acetato de leuprorrelina apresenta múltiplas indicações, e logo, populações de pacientes, algumas das reações adversas de pós-comercialização podem não ser aplicadas para todos os pacientes. Para a maioria das reações adversas, a relação causa e efeito não foi estabelecida.

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: diminuição do libido.

Alterações vasculares: fogachos, vasodilatação.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: hiperidrose.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: dor nos ossos.

Alterações renais e urinárias: noctúria.

Alterações do sistema reprodutor: disfunção erétil, distúrbios testiculares.

Alterações gerais e no local da administração: fadiga, reação no local da injeção.

Alterações investigacionais: aumento da desidrogenase láctea no sangue.

Reações adversas comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Infecções e infestações: bronquite, infecção no trato urinário.

Alterações no sangue e sistema linfático: anemia.

Alterações no metabolismo e nutrição: anorexia, perda de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: insônia, depressão, diminuição do libido.

Alterações no sistema nervoso: cefaleia, parestesia.

Alterações vasculares: linfodema, hipertensão, tromboflebite.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia, asma

Alterações gastrointestinais: constipação, náusea, vômito, diarreia.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: prurido, hiperidrose.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: artralgia, dor nas costas, fraqueza muscular, dor nas extremidades.



Alterações renais e urinárias: disúria, hematúria.

Alterações do sistema reprodutor: ginecomastia, disfunção erétil, atrofia testicular.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, edema periférico, astenia, edema, massa e dor no local da injeção, sintomas de gripe, fadiga.

Investigações: hiperfosfatemia, aumento da desidrogenase láctica, aumento do PSA, aumento do ALT, aumento do AST, aumento do GGT, alterações no eletrocardiograma.

Reações adversas incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Infecções e infestações: infecção cística, infecção viral, candidíase, sepsis, rinite, infecção fúngica de pele.

Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos): pseudolinfoma, neoplasmas.

Alterações no sangue e sistema linfático: eosinofilia.

Alterações no sistema imunológico: hipersensibilidade.

Alterações no metabolismo e nutrição: hiperglicemia, hipoglicemia, desidratação, aumento de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: insônia, distúrbios do sono e depressão.

Alterações no sistema nervoso: tontura, sonolência, tremor, crises convulsivas parciais simples, parestesia..

Alterações visuais: ambliopia.

Alterações auditivas: dor no ouvido, zumbido.

Alterações cardíacas: angina pectoris, insuficiência cardíaca, bradicardia, bloqueio atrioventricular, arritmia, extrasístoles ventriculares.

Alterações vasculares: aneurisma, colapso circulatório, hematoma, rubor, angiopatia, hipertensão, circulação periférica pobre.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica, epistaxis, hemoptise, enfisema,

Alterações gastrintestinais: gastrite.

Alterações hepato-biliares: hepatite colestática, lesão hepatocelular.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: alopecia, rash, pele seca, rash maculo-papular, alterações nos pelos, suores noturnos..

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, espasmos musculares, dor nos ossos, fraqueza muscular, dor nas extremidades.

Alterações renais e urinárias: incontinência urinária, polaciúria, retenção urinária, distúrbios da micção, disúria, hematúria, poliúria.

Alterações do sistema reprodutor: ginecomastia, aumento das mamas.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor no peito, edema gravitacional, ressecamento da mucosa, mal estar, perturbação da marcha, astenia, inflamação no local da injeção, eritema no local da injeção, irritação no local da injeção e calafrios..

Investigações: aumento da faixa de sedimentação das hemácias, aumento da testosterona no sangue, diminuição da hemoglobina, aumento da ureia no sangue, aumento do ácido úrico, aumento do cálcio no sangue, aumento da ALT, aumento da gama-glutamyltransferase, diminuição da contagem de plaquetas, presença de proteína na urina, aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da contagem de reticulócitos.

Lesões, envenenamentos e complicações processuais: fratura, lesões na cabeça, queda, oclusão de dispositivo.



Procedimentos médicos e cirúrgicos: excisão do tumor, ressecção transuretral da bexiga, litotripsia.

Mulheres:

As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) em estudos clínicos para o tratamento de endometriose, fibroma uterino e câncer de mama.

Como o acetato de leuprorrelina apresenta múltiplas indicações, e logo, populações de pacientes, algumas das reações adversas de pós-comercialização podem não ser aplicadas para todos os pacientes. Para a maioria das reações adversas, a relação causa e efeito não foi estabelecida. Casos de tromboembolismo arterial e venoso graves foram reportados, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório. Apesar da relação temporal reportada em alguns casos, a maioria foi confundida por fatores de risco ou uso de medicamentos concomitantes. Desconhece-se a existência de uma associação causal entre o uso de agonista de LH-RH e estes eventos.

Alterações na Densidade Óssea

Em estudos clínicos controlados, pacientes com endometriose (6 meses de terapia) ou fibromas uterinos (3 meses de terapia) foram tratados com LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg. Em pacientes com endometriose, a densidade óssea vertebral medida pela absorciometria de feixe duplo de raios-X (DEXA) diminuiu em média 3,9% em seis meses em comparação com os valores no pré-tratamento. Para estes pacientes que foram testados com 6 ou 12 meses após a descontinuação do tratamento, a média de densidade óssea retornou para 2% com os valores de pré-tratamento. Quando LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg foi administrado por 3 meses em pacientes com fibroma uterino, a densidade óssea vertebral trabecular avaliada por radiografia digital quantitativa (QDR) revelou uma diminuição média de 2,7% em comparação com os valores basais. Seis meses após a descontinuação do tratamento, uma tendência para a recuperação foi observada.

Endometriose

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: labilidade emocional afetada, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão, nervosismo /ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

Alterações gastrintestinais: náusea.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: acne.

Alterações no sistema reprodutor: vaginites.

Reações adversas comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: hipercolesterolemia, perda de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: depressão maior, ansiedade, estado confusional, hostilidade.

Alterações no sistema nervoso: parestesia, enxaqueca, hipertonia.

Alterações visuais: falha na visão, ambliopia.



Alterações auditivas e do labirinto: vertigem.

Alterações cardíacas: palpitações.

Alterações gastrintestinais: constipação, náusea e vômito, diarreia, boca seca, dor abdominal.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: alopecia, equimose, seborreia, rash, pele seca, hiperidrose, hirsutismo.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: artropatia, artralgia, dor nas costas, rigidez da nuca, dor no pescoço.

Alterações renais e urinárias: disúria.

Alterações do sistema reprodutor: atrofia mamária, corrimento genital, dor nas mamas, dor pélvica.

Alterações gerais e no local da aplicação: astenia, dor, dor peitoral, edema, edema periférico, dor no local da injeção, calafrios, sede.

Reações adversas incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Infecções e infestações: infecção, pielonefrite, furunculose.

Alterações no metabolismo e nutrição: anorexia, aumento do apetite.

Alterações psiquiátricas: distúrbios da personalidade, delírio pensamentos anormais, temperamento eufórico, apatia.

Alterações no sistema nervoso: sonolência, amnésia, síncope, ataxia.

Alterações visuais: distúrbios visuais, dor ocular.

Alterações cardíacas: taquicardia.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: epistaxe, disfonia.

Alterações gastrintestinais: distensão abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, sangramento da gengiva.

Alterações hepatobiliares: amolecimento do fígado.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: rash maculo-papular, reação de fotossensibilidade, alterações do cabelo.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, artrite

Alterações renais e urinárias: incontinência urinária, polaciúria.

Alterações no sistema reprodutor: aumento das mamas, ingurgitamento mamário, galactorreia.

Alterações gerais e no local da aplicação: edema facial, edema generalizado, reação, massa e hipersensibilidade no local da injeção.

Fibroma Uterino

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações no sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

Alterações no sistema reprodutor: vulvovaginites.

Reações adversas comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: ganho ou perda de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: labilidade emocional afetada, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão.

Alterações no sistema nervoso: tontura, parestesia, hipertonia.

Alterações gastrintestinais: náusea, flatulência, diarreia, dor abdominal.



Alterações de pele e tecidos subcutâneos: rash, pele seca, hiperidrose.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: artropatia, artralgia, dor nas costas.

Alterações do sistema reprodutor: dor nas mamas.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, edema periférico, astenia, dor no local da injeção, calafrios.

Investigações: teste de função do fígado anormal.

Reações adversas incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Infecções e infestações: rinite, candidíase vulvovaginal, gripe.

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento do apetite.

Alterações psiquiátricas: ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: disgeusia, enxaqueca.

Alterações visuais: conjuntivite.

Alterações cardíacas: taquicardia.

Alterações gastrintestinais: constipação, vômito, náusea e vômito, boca seca.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: odor de pele anormal, hirsutismo, alterações nas unhas, descoloração da pele, dermatite bolhosa.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia.

Alterações no sistema reprodutor: alterações menstruais, dor pélvica, metrorragia, menorragia.

Alterações gerais e do local da administração: dor no peito, edema, massa no local da injeção, agravamento das condições do paciente.

Investigações: testes laboratoriais anormais.

Câncer de mama

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento do apetite, aumento ou perda de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: variações de humor, nervosismo, insônia, depressão.

Alterações no sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Alterações vasculares: fogachos.

Alterações gastrintestinais: náuseas.

Alterações de pele e do tecido subcutâneo: hiperidrose.

Alterações musculo-esqueléticas e do tecido conectivo: artralgia, dor nas costas.

Alterações gerais e no local da aplicação: astenia, dor e endurecimento no local da injeção, sensação de calor, deterioração da saúde física.

Reações adversas comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Infecções e infestações: infecção do trato urinário, nasofaringite.

Alterações no sistema hematológico e linfático: anemia por deficiência de ferro.

Alterações no metabolismo e nutrição: diminuição do apetite.

Alterações psiquiátricas: distúrbios do sono, labilidade emocional, ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: tontura postural, parestesia, sonolência, distúrbios de memória, hipoestesia, tremor, convulsão local.

Alterações visuais: conjuntivite, visão embaçada.

Alterações no ouvido e labirinto: surdez, enjoo, inchaço auricular, zumbido.

Alterações cardíacas: palpitações.



Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: epistaxe, aumento de catarro, dispneia, tosse, dor na orofaringe.

Alterações gastrointestinais: constipação, vômito, distensão abdominal, diarreia, gengivite, gastrite, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, estomatite, enjoo, dor abdominal, desconforto abdominal, alterações na língua.

Alterações hepatobiliares: função hepática anormal, esteatose hepática.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: eritema, alopecia, acne, rash, eczema, urticária, suores noturnos, alteração da pigmentação da pele.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: dor óssea, osteoartrite, contrações musculares, dor no pescoço, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética, periartrite.

Alterações renais e urinárias: polaciúria, noctúria.

Alterações no sistema reprodutor: corrimento vaginal, dor nas mamas, metrorragia, sintomas da menopausa, vulvovaginite, dismenorrea, menorragia.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor no peito, edema, edema periférico, fadiga, pirexia, reação, prurido e eritema no local da injeção, irritabilidade, mal estar.

Investigações: sangue oculto nas fezes.

Lesões, envenenamentos e complicações processuais: dor durante o procedimento.

Reações adversas incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório superior.

Alterações hematológicas e do sistema linfático: leucopenia.

Alterações no metabolismo e nutrição: anorexia.

Investigações: aumento da temperatura corpórea.

Crianças:

As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) em estudos clínicos para o tratamento de puberdade precoce.

Reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações gerais e no local da aplicação: dor no local da injeção.

Reações adversas comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: retardo no crescimento, ganho de peso anormal.

Alterações psiquiátricas: labilidade emocional afetada, alterações de humor.

Alterações no sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: acne, rash, odor anormal da pele.

Alterações no sistema reprodutor: ginecomastia, vulvovaginite.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, reação no local da injeção, aumento de peso.

Reações adversas incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Infecções e infestações: infecção, rinite, gripe, faringite, sinusite.

Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos): câncer cervical.

Alterações no sistema imunológico: hipersensibilidade.



Alterações endócrinas: puberdade precoce, aumento da tireoide.

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento do apetite.

Alterações psiquiátricas: nervosismo, depressão.

Alterações no sistema nervoso: sonolência, síncope, hipercinesia.

Alterações cardíacas: bradicardia.

Alterações vasculares: hipertensão, distúrbios vasculares periféricos.

Alterações no sistema respiratório, torácico e no mediastino: epistaxe, asma.

Alterações gastrintestinais: constipação, náuseas e vômitos, disfagia, gengivite, dispepsia.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: alopecia, hirsutismo, alterações nos pelos, alterações nas unhas, leucoderma, hipertrofia da pele, púrpura.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, artropatia, miopatia, artralgia.

Alterações renais e urinárias: incontinência urinária.

Alterações no sistema reprodutor: hemorragia vaginal, distúrbios cervicais, dismenorrea, alterações menstruais, aumento das mamas, corrimento vaginal, dor nas mamas, feminilização adquirida.

Alterações gerais e no local da aplicação: edema periférico, pirexia, hipertrofia, agravamento das condições do paciente.

Investigações: anticorpo antinuclear positivo, aumento da faixa de sedimentação das hemácias.

Farmacovigilância pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram observadas com esta ou outras formulações de acetato de leuprorrelina injetável. Para sua maioria, a relação causa-efeito não foi estabelecida. Algumas dessas reações adversas podem não ser aplicáveis a todos os pacientes. As reações foram reportadas voluntariamente de uma população de taxa de exposição desconhecida. Por isso não é possível estimar a verdadeira incidência de reações adversas e sua frequência é desconhecida. As reações foram relatadas por homens, mulheres e crianças.

Infecções e infestações: infecção, infecção no trato urinário, faringite, pneumonia.

Neoplasmas benignos, malignos ou inespecíficos: carcinoma de pele.

Alterações hemolinfáticas: anemia.

Alterações no sistema imunológico: reação anafilática.

Alterações endócrinas: aumento da tireoide e apoplexia hipofisária.

Alterações no metabolismo e nutrição: diabetes mellitus, aumento do apetite, hipoglicemia, hipoproteïnemia, desidratação, hiperlipidemia, hiperfosfatemia.

Alterações psiquiátricas: alteração do humor, nervosismo, aumento do libido, insônia, alterações do sono, depressão, ansiedade, delírio, ideia suicida, tentativa de suicídio.

Alterações neurológicas: tontura, cefaleia, parestesia, letargia, transtorno de memória, disgeusia, hipoestesia, síncope, neuropatia periférica, acidente vascular cerebral, perda da consciência, crise isquêmica transitória, paralisia, neuromiopia, convulsão.

Alterações visuais: visão embaçada, distúrbios visuais, visão anormal, ambliopia, olhos secos.

Alterações no ouvido e labirinto: zumbido, distúrbios de audição.

Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, infarto do miocárdio, angina pectoris, taquicardia, bradicardia, morte súbita cardíaca, sopros cardíacos.

Alterações vasculares: linfodema, hipertensão, flebite, trombose, hipotensão, veias varicosas, flogachos, rubor.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: atrito pleural, fibrose pulmonar, epistaxe, dispneia, tosse, efusão pleural, infiltração pulmonar, distúrbios respiratórios, congestão sinusal, embolia pulmonar, hemoptise, doença intersticial pulmonar.



Alterações gastrointestinais: constipação, náusea, vômito, hemorragia gastrointestinal, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, disfagia, boca seca, úlcera duodenal, distúrbios gastrointestinais, úlcera péptica, pólipos retais.

Alterações hepatobiliares: função hepática anormal, lesão hepática grave, icterícia.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: alopecia, equimose, rash, pele seca, reação de fotossensibilidade, urticária, dermatite, crescimento anormal dos pelos, prurido, distúrbios de pigmentação, lesão de pele, hiperidrose.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, edema ósseo, artropatia, artralgia, espondilite anquilosante, sintomas de tenossinovite.

Alterações renais e urinárias: incontinência urinária, polaciúria, urgência urinária, hematúria, espasmos da bexiga, distúrbios do trato urinário, obstrução do trato urinário.

Alterações no sistema reprodutivo: ginecomastia, mastalgia, atrofia testicular, dor testicular, dor nas mamas, alterações testiculares, edema peniano, distúrbios penianos, dor prostática, distúrbios menstruais, metrorragia e hemorragia vaginal.

Alterações gerais e no local da administração: dor, edema, dor no peito, astenia, pirexia, reação, inflamação, dor e endurecimento no local da injeção, abscessos estéreis no local da injeção, hematomas no local da injeção, calafrio, nódulo, sede, aumento de peso, inflamação e fibrose pélvica.

Investigações: aumento de ureia, ácido úrico, creatinina ou cálcio no sangue, eletrocardiograma anormal, alterações no ECG/isquemia, anormalidade das provas de função hepática, redução da contagem de plaquetas, hipopotassemia, leucopenia, leucocitose, aumento de TP, aumento de TTP, hiperlipemia (LDL-colesterol e de triglicérides), aumento de bilirrubina.

Lesões, envenenamentos e complicações processuais: fratura de coluna.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica para se avaliar os efeitos agudos de superdosagem de acetato de leuprorrelina.

Em estudos com animais, doses de aproximadamente 133 vezes a posologia recomendada para humanos, resultaram em dispneia, atividade diminuída e irritação no local da injeção. Em casos de superdosagem, os pacientes deverão ser monitorados cuidadosamente, devendo ser adotadas medidas de suporte e tratamento sintomático.

Nota: Como uma abordagem conservadora, a margem de segurança tem sido calculada com base na quantidade total de acetato de leuprorrelina com a maior concentração disponível, com o pressuposto que o medicamento foi administrado em um dia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0553.0183

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572



Fabricado por: Takeda Pharmaceutical Company Limited
Osaka - Japão

Embalado por: Abbott Laboratories S.A.
Madrid, Espanha

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro, RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735 – São Paulo - SP
CNPJ: 56.998.701/0001-16

Sob licença exclusiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Abbott Center

Central de Relacionamento com o Cliente

0800 022 2843

www.abbottbrasil.com.br



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126



LUPRON[®]

**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA
SOLUÇÃO INJETÁVEL
5 MG/ML**

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

LUPRON[®]
acetato de leuprorrelina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 5 mg/mL:

- embalagem com 1 frasco-ampola de 2,8 mL (para uso injetável em múltiplas doses), 14 seringas descartáveis e 15 sachets com álcool

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada 0,2 mL de LUPRON[®] (acetato de leuprorrelina) contém:

acetato de leuprorrelina..... 1 mg

Excipientes: cloreto de sódio, álcool benzílico, hidróxido de sódio e/ou ácido acético glacial e água para injetáveis.

Volume líquido por unidade: 2,8 mL, 1,6 mL ou 0,2 mL.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

LUPRON[®] (acetato de leuprorrelina) é destinado ao tratamento paliativo da neoplasia avançada da próstata, oferecendo uma alternativa no seu tratamento quando a orquiectomia ou estrogoterapia não forem indicadas ou aceitáveis para o paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes com adenocarcinoma avançado de próstata previamente tratados, não tratados ou orquiectomizados receberam 1 mg ou 10 mg de acetato de leuprorrelina diariamente por injeção subcutânea. Nos pacientes não tratados anteriormente, os níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculo-estimulante (FSH) inicialmente aumentaram resultando em um transitório aumento dos níveis dos esteroides gonadais (testosterona e di-hidrotestosterona). Com a administração contínua de acetato de leuprorrelina por 2 a 4 semanas, os níveis de LH, FSH caíram e os androgênios diminuíram para os níveis dos orquiectomizados no restante do período de tratamento. Os pacientes previamente tratados (hormônios) apresentaram uma resposta inicial similar, mas de magnitude reduzida. A taxa de melhora objetiva para pacientes não tratados previamente em Estágio D₂ foi de 72%, o que não foi estatisticamente diferente da melhora de 85% observada em um estudo da National Cancer Prostatic, projeto envolvendo dietilestilbestrol (DES) e orquiectomia (p < 0,11). Em geral, a melhora subjetiva acentuada foi boa.



O tratamento prévio com dietilestilbestrol (DES) por 7 dias ou a coadministração de DES com acetato de leuprorrelina não conseguiu impedir o aumento inicial dos androgênios produzidos pelo acetato de leuprorrelina; entretanto, o tratamento prévio com DES diminuiu os níveis de androgênios, a tais níveis que o aumento que ocorre após o tratamento com acetato de leuprorrelina excede apenas ligeiramente aos níveis de pré tratamento.¹

Em um estudo condicional, cruzado e controlado, 99 pacientes no estágio D₂ de adenocarcinoma prostático receberam inicialmente doses de acetato de leuprorrelina por via subcutânea (1 mg/dia) ou DES (3 mg/dia) sendo cruzados para terapia alternativa se a sua condição de saúde piorasse. Oitenta e seis por cento (86%) dos pacientes tratados com acetato de leuprorrelina e 85% dos pacientes tratados com DES tiveram resposta clínica favorável. A taxa estimada de sobrevida em um ano foi maior para os pacientes tratados com acetato de leuprorrelina (89%) do que para pacientes tratados com DES (80%).²

Referências Bibliográficas:

- 1 – Garnick MB. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial. *Urology*. 1996;27(1 Suppl):21-8.
- 2 – No authors listed. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med*. 1984; 311(20):1281-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

O acetato de leuprorrelina, substância ativa do medicamento LUPRON® (acetato de leuprorrelina) é um nonapeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotrofina e é quimicamente distinto dos esteroides. Seu nome químico é acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-N-etil-L-prolinamida. LUPRON® (acetato de leuprorrelina) é uma solução aquosa estéril destinada para aplicação subcutânea diária.

Farmacodinâmica:

O acetato de leuprorrelina, um agonista do LH-RH, age como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina, quando administrado continuamente e em doses terapêuticas. Os estudos em animais e em humanos indicam que, seguindo-se a uma estimulação inicial de gonadotrofinas, a administração crônica de acetato de leuprorrelina resulta em supressão da esteroidogênese ovariana e testicular. Esse efeito é reversível com a descontinuação da terapêutica.

A administração do acetato de leuprorrelina resultou na inibição do desenvolvimento de determinados tumores dependentes de hormônios (tumores prostáticos em ratos das espécies Nobel e Dunning e tumores de mama induzidos por DMBA em ratas), bem como causou atrofia dos órgãos reprodutores. Em humanos, a administração subcutânea de acetato de leuprorrelina diariamente resulta num aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um transitório aumento dos níveis dos esteroides gonadais (testosterona e di-hidrotestosterona em homens; e estrona e estradiol em mulheres na pré-menopausa).

Contudo, a administração contínua do acetato de leuprorrelina, nas doses recomendadas, resulta em diminuição dos níveis de LH, FSH e esteroides sexuais. Em homens, a testosterona é reduzida aos níveis de castração ou pré-puberdade. Em mulheres na pré-menopausa, os estrógenos são reduzidos aos níveis pós-menopausa. A redução dos níveis desses hormônios ocorre dentro de 1 mês após o início do tratamento.

Farmacocinética:

O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral. A biodisponibilidade quando administrado por via subcutânea é comparável à da administração intramuscular.



Absorção: A biodisponibilidade do acetato de leuprorrelina quando administrado por via subcutânea é comparável à da administração intravenosa.

Distribuição: o volume de distribuição médio do acetato de leuprorrelina, no estado de equilíbrio, após administração intravenosa em bolus em voluntários sadios do sexo masculino foi de 27 litros. A ligação às proteínas plasmáticas humanas in vitro variou de 43% a 49%.

Metabolismo: em voluntários sadios do sexo masculino, uma injeção de 1 mg do acetato de leuprorrelina por via intravenosa em bolus, revelou que a depuração sistêmica média foi de 7,6 L/h, com meia-vida de eliminação final de aproximadamente três horas, com base em um modelo de dois compartimentos.

Estudos em animais mostraram que o acetato de leuprorrelina marcado com C^{14} foi metabolizado em peptídeos menores inativos, um pentapeptídeo (Metabólito I), tripeptídeos (Metabólitos II e III) e um dipeptídeo (Metabólito IV). Esses fragmentos podem ser metabolizados posteriormente.

As concentrações plasmáticas do principal metabólito (M-I), avaliadas em cinco pacientes com câncer de próstata que receberam acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT®), atingiram a concentração máxima em duas a seis horas depois da administração e foram aproximadamente 6% da concentração de pico da substância-mãe. Uma semana depois da administração, as concentrações plasmáticas médias de M-I foram aproximadamente 20% das concentrações médias do acetato de leuprorrelina.

Eliminação: após a administração de 3,75 mg do acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a três pacientes, menos de 5% da dose administrada foi recuperada sob a forma de substância-mãe e metabólito M-I na urina em 27 dias.

Populações especiais: a farmacocinética do acetato de leuprorrelina em pacientes com insuficiência hepática ou renal não foi determinada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LUPRON® (acetato de leuprorrelina) injetável é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, nonapeptídeos semelhantes ou a qualquer dos excipientes da fórmula.

Foram relatados casos isolados de anafilaxia com a formulação mensal de acetato de leuprorrelina.

LUPRON® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Quando administrado em coelhas no sexto dia de gestação, nas doses testadas de 0,00024; 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/300 a 1/3 da dose recomendada em humanos), a formulação mensal produziu um aumento dependente da dose nas principais anomalias fetais. Estudos em ratos não demonstraram um aumento de malformações fetais. Houve um aumento da mortalidade fetal e diminuição do peso fetal com as duas doses maiores de acetato de leuprorrelina em coelhos e com a dose mais elevada em ratos. Os efeitos sobre a mortalidade fetal são consequências lógicas das alterações nos níveis hormonais causadas pela substância. Portanto, existe possibilidade de anormalidades fetais e aborto espontâneo se este medicamento for administrado durante a gravidez.

LUPRON® (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado a pacientes com sangramento vaginal de causa não diagnosticada.

Categoria X:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o início do tratamento, os níveis de esteroides gonadotrópicos e sexuais elevaram-se a um nível superior ao normal devido ao efeito estimulante natural da droga. Logo, pode ser observado aumento dos sinais clínicos e sintomas durante esse período.

Pode ocorrer piora dos sinais pré existentes e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento.



A piora dos sintomas pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais.

Pacientes com conhecida alergia ao álcool benzílico um componente do veículo do medicamento, podem apresentar sintomas de hipersensibilidade, geralmente local, na forma de eritema e endurecimento no local da injeção.

Densidade mineral óssea: durante qualquer estado hipoestrogênico em mulheres e durante uso prolongado por homens com câncer de próstata, podem ocorrer alterações da densidade mineral óssea. Não há estudos em homens quanto à reversibilidade da perda de massa óssea após a retirada do acetato de leuprorrelina. Em mulheres, a perda de massa óssea pode ser reversível após a suspensão do uso de acetato de leuprorrelina.

Convulsões: em relatórios de pós-comercialização, foi observado convulsão em pacientes durante o tratamento com acetato de leuprorrelina. Entre os pacientes estão mulheres, população pediátrica, pacientes com histórico de crises convulsivas, epilepsia, distúrbios cerebrovasculares, anomalias do sistema nervoso central ou tumores, e em pacientes que utilizaram medicamentos concomitantes que são associados a convulsões como bupropiona e inibidores da recaptação de serotonina. Convulsões também foram relatadas em pacientes fora das condições mencionadas acima.

Câncer de Próstata: inicialmente, o acetato de leuprorrelina, como qualquer agonista LH-RH, causa aumento de aproximadamente 50% nos níveis séricos de testosterona durante a primeira semana de tratamento. Ocasionalmente pode-se desenvolver breve piora dos sintomas, ou maior ocorrência de sinais e sintomas do câncer de próstata durante as primeiras semanas de tratamento com acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT®). Um pequeno número de pacientes pode experimentar um aumento temporário de dor nos ossos, que pode ser controlado sintomaticamente. Assim como com outros agonistas do LH-RH, foram observados casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal o que pode contribuir para paralisias com ou sem complicações fatais. Nos pacientes sob este risco, deve-se iniciar a terapêutica com LUPRON® (acetato de leuprorrelina) - apresentação para uso subcutâneo diário, nas primeiras duas semanas, para facilitar a interrupção do tratamento, caso isso seja necessário. Pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados atentamente nas primeiras semanas de tratamento.

Hiperglicemia e um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes foi reportado em homens recebendo agonistas do LH-RH. Hiperglicemia pode representar o desenvolvimento de diabetes mellitus ou o agravamento do controle da glicemia em pacientes com diabetes. Deve ser realizado monitoramento periódico da glicose sanguínea e/ou hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes recebendo agonistas do LH-RH e controlados de acordo com as práticas atuais para o tratamento de hiperglicemia ou diabetes.

Aumento do risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral associados com o uso de agonistas do LH-RH tem sido relatado em homens. O risco é relativamente baixo baseado nas probabilidades e razões reportadas e, deve ser avaliado cuidadosamente ao determinar o tratamento de pacientes com câncer de próstata, juntamente com os fatores de risco cardiovascular. Pacientes recebendo agonistas de LH-RH devem ser monitorados sobre sinais e sintomas sugestivos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e devem ser controlados de acordo com a prática clínica atuais.

Efeitos no Intervalo QT/QTc:foi observado o prolongamento da onda QT durante a terapia de longo prazo com inibidores andrógenos. Os médicos devem considerar se os benefícios da terapia de inibição androgênica superam os riscos potenciais em pacientes com síndrome do QT Longo congênito, anormalidades eletrólitas ou insuficiência cardíaca congestiva e em pacientes utilizando medicamentos antiarrítmicos de Classe IA (quinidina, procainamida) ou Classe III (amiodarona, sotalol).



Exames laboratoriais: a resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada pela avaliação dos níveis plasmáticos de testosterona, assim como do antígeno prostático específico. Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona se elevam acima dos valores basais na primeira semana de tratamento, retornando a esses valores ou abaixo deles no final da segunda semana. Níveis de castração são alcançados dentro de 2 a 4 semanas e, uma vez obtidos, são mantidos pelo tempo que o paciente utilizar o fármaco.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há recomendações especiais para esta faixa etária.

Uso em crianças e lactentes: não há justificativa, pelos conhecimentos atuais e baseando-se na indicação do produto, para uso desta apresentação em crianças e lactentes.

Uso na gravidez: o uso seguro de LUPRON® (acetato de leuprorrelina) durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. LUPRON® (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal.

Existe a possibilidade da ocorrência de um aborto espontâneo se a medicação é administrada durante a gravidez. Se uma paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso na lactação: desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Logo, LUPRON® (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado em mulheres que estejam amamentando.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: Foi realizado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, foi notada incidência dose-relacionada de hiperplasia hipofisária e adenomas hipofisários benignos, quando o medicamento foi administrado por via subcutânea por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4 mg/kg). Houve um significativo aumento de adenomas de ilhotas pancreáticas nas fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares nos machos, mas sem relação com a dose (incidência maior em grupos com baixas doses). Em camundongos não foi observada qualquer anormalidade hipofisária em doses tão altas quanto 60 mg/kg, por 2 anos. Pacientes foram tratados com leuprorrelina por até 3 anos com doses tão altas quanto 10 mg/dia e por 2 anos com doses tão altas quanto 20 mg/dia. Sinais clínicos de anormalidade hipofisária não foram observados em quaisquer desses pacientes.

Estudos de mutagenicidade foram realizados com acetato de leuprorrelina em sistemas bacterianos e de mamíferos. Tais estudos não mostraram evidências de um potencial mutagênico para esse fármaco. Não foi possível realizar estudo de fertilidade em ratos com a formulação de injeção diária de acetato de leuprorrelina. Baseado nos efeitos farmacológicos no eixo hipofisário-gonadal e baseado nos achados em animais com formulação de suspensão de depósito, leuprorrelina pode apresentar efeitos adversos na fertilidade feminina e masculina.

A administração de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito em ratos machos e fêmeas com doses mensais de 0,024, 0,24 e 2,4 mg/Kg por 3 meses (tão baixa quanto 1/300 da dose mensal estimada para humanos) causou atrofia dos órgão reprodutores e supressão da função reprodutiva.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT®) tanto para humanos quanto animais. Uma margem de segurança geral foi utilizada, visando contemplar todas as apresentações registradas de LUPRON® e LUPRON DEPOT®.



Estudos clínicos e farmacológicos em mulheres, com análogo similar ou com o acetato de leuprorrelina, mostraram completa reversão da supressão da fertilidade quando o medicamento foi interrompido após administração contínua por períodos de até 24 semanas. Não há dados em humanos relacionados à fertilidade masculina seguida do tratamento com acetato de leuprorrelina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos sobre interação do acetato de leuprorrelina com outras substâncias e seu potencial de significância. Entretanto, considerando que o acetato de leuprorrelina é um peptídeo que é principalmente metabolizado pela peptidase e não pelas enzimas do sistema citocromo P-450 conforme observado em estudos específicos, e que a substância é apenas cerca de 46% ligada às proteínas plasmáticas, não são esperadas interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LUPRON® (acetato de leuprorrelina) deve ser armazenado em temperatura entre 2-8°C (sob refrigeração) e protegido da luz. Não congelar. Manter o produto na embalagem até seu uso.

Prazo de validade: se conservado sob essas condições o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

LUPRON® (acetato de leuprorrelina) é uma solução aquosa estéril pronta para aplicação, praticamente incolor, livre de partículas ou material estranho que pode ser observado através de inspeção visual.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

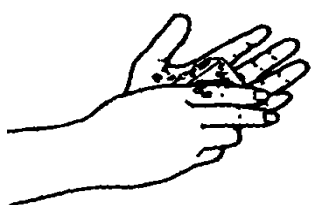
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

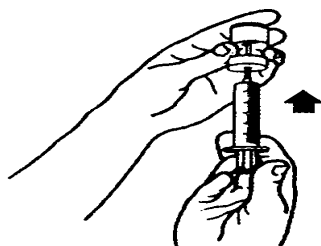
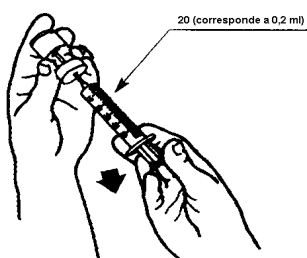
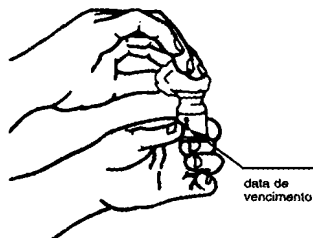
LUPRON® (acetato de leuprorrelina) não tem ação se administrado por via oral.

Como com outros medicamentos administrados cronicamente por via subcutânea, o local da injeção deve variar periodicamente.

Orientação para uso de LUPRON® (acetato de leuprorrelina) frasco-ampola de múltiplas doses:



1. Lavar bem as mãos com água e sabão.



2. Se estiver utilizando um frasco pela primeira vez, retirar a capa protetora do frasco-ampola para expor a tampa de borracha. Limpar o anel metálico e a tampa de borracha com algodão umedecido em álcool sempre que for utilizar o produto. Verificar o líquido no frasco-ampola. Se não estiver límpido ou possuir alguma partícula, **NÃO USAR**.

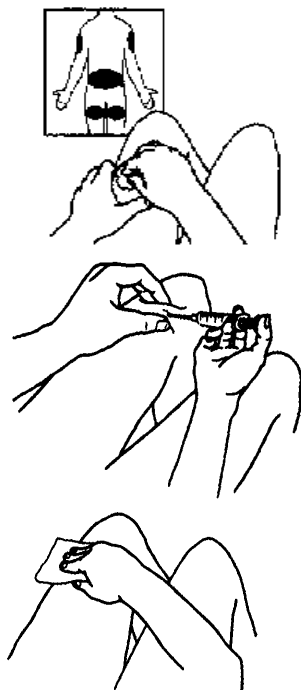
3. Puxar o êmbolo de uma seringa até a marca 20 (a marca 20 nessa seringa é igual a 0,2 mL).

4. Retirar a cobertura da agulha e inseri-la no frasco ampola através do centro da tampa de borracha. Empurrar todo o êmbolo para expelir o ar dentro do frasco-ampola.

Virar o frasco-ampola e a seringa de cabeça para baixo. Verificar se a ponta da agulha encontra-se imersa na solução do frasco-ampola. Retirar o volume de LUPRON® (acetato de leuprorrelina) prescrito puxando lentamente o êmbolo. Após várias aplicações, o volume de líquido dentro do frasco-ampola diminui. Cuidar para que a ponta da agulha permaneça sempre dentro do líquido enquanto estiver puxando o êmbolo.

Verificar se há bolhas de ar na seringa. Se houver, empurrar lentamente o êmbolo para expulsar o ar dentro do frasco. Se necessário, puxar o êmbolo novamente para aumentar o volume de solução dentro da seringa, de acordo com o volume prescrito.

5. Repetir o procedimento acima quantas vezes for necessário para que as bolhas sejam eliminadas. Remover a agulha do frasco. Não tocar a agulha nem permitir que ela toque em qualquer superfície.



6. Escolher a área de aplicação. Para evitar irritações no local de injeção, alternar as partes do corpo.

Limpar a pele com algodão umedecido em álcool.

7. Segurar a seringa em uma das mãos. Com a outra, manter a pele esticada ou fazer uma pequena dobra. Empurrar a agulha perpendicularmente à superfície da pele (90°) e injetar o medicamento empurrando o êmbolo.

8. Colocar um algodão umedecido em álcool sobre o local onde a agulha foi inserida e retirá-la pelo mesmo ângulo em que foi inserida.

9. Usar cada seringa somente uma vez. Cuidado ao descartá-la. As agulhas jogadas sem proteção no lixo podem ferir acidentalmente as pessoas. Nunca deixe seringas, agulhas ou medicamentos ao alcance das crianças.

O limite máximo diário de administração é de 1 mg, ou seja, 0,2 mL da solução injetável.

Nota: os frascos incluem um pequeno excesso para facilitar a retirada do produto. Assim sendo, os frascos de 2,8 mL destinam-se habitualmente a 14 doses

Os sachês de álcool que acompanham o produto podem substituir o algodão embebido em álcool nas etapas de administração de LUPRON® (acetato de leuprorrelina).

Posologia

Câncer de próstata:

A dose recomendada é de 1 mg (0,2 mL) administrada numa única injeção subcutânea diária.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir estão comumente associadas com a ação farmacológica do acetato de leuprorrelina na esteroidogênese, a frequência dessas reações é desconhecida:

Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos): aumento do tumor da próstata, agravamento do câncer de próstata.

Alterações do metabolismo e nutrição: ganho e perda de peso.

Alterações psiquiátricas: perda ou diminuição do libido, aumento do libido.

Alterações do sistema nervoso: cefaleia, fraqueza muscular.

Alterações vasculares: vasodilatação, fogachos, hipotensão, hipotensão postural.



Alterações de pele e tecidos subcutâneos: pele seca, hiperidrose, rash, urticária, crescimento anormal de pelos, transtornos do tecido capilar, suores noturnos, hipotricose, alterações na pigmentação da pele, suor frio, hirsutismo.

Alterações do sistema reprodutor: ginecomastia, mastalgia, disfunção erétil, dor testicular, aumento das mamas, dor nas mamas, dor prostática, inchaço do pênis, alterações no pênis, atrofia testicular.

Alterações gerais e no local da aplicação: ressecamento das mucosas.

Alterações investigacionais: aumento do PSA, diminuição da densidade óssea.

Longa exposição (6 a 12 meses): diabetes mellitus, tolerância à glicose prejudicada, aumento do colesterol total, aumento do LDL, aumento do triglicérides, osteoporose.

As reações adversas a seguir foram relatadas em estudos clínicos e na experiência pós comercialização:

Câncer de próstata:

Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentaram acima dos valores basais durante a primeira semana, diminuindo depois disso a níveis basais ou inferiores, no final da segunda semana de tratamento.

A potencial exacerbação dos sinais e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento é uma preocupação em pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria, as quais, quando agravadas, podem ocasionar problemas neurológicos como fraqueza temporária e/ou parestesia dos membros inferiores ou piora dos sintomas urinários.

As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) em estudos clínicos. Como o acetato de leuprorrelina apresenta múltiplas indicações, e logo, populações de pacientes, algumas das reações adversas de pós comercialização podem não ser aplicadas para todos os pacientes. Para a maioria das reações adversas, a relação causa e efeito não foi estabelecida.

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações vasculares: fogachos.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: anorexia.

Alterações psiquiátricas: diminuição do libido, insônia.

Alterações no sistema nervoso: tontura, cefaleia, parestesia, letargia, sonolência, transtornos de memória, disgeusia, hipoastenia.

Alterações visuais: visão embaçada.

Alterações cardiovascular: insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, infarto do miocárdio.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: atrito pleural, fibrose pulmonar.

Alterações gastrointestinais: constipação, náusea, vômito, hemorragia gastrointestinal, distensão abdominal, diarreia.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: eritema, alopecia, equimose.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: dor nos ossos, mialgia, edema ósseo.

Alterações renais e urinárias: hematúria.

Alterações do sistema reprodutor: ginecomastia, mastalgia, disfunção erétil, atrofia testicular e bolhas no pênis.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, edema, astenia, fadiga, pirexia.

Investigações: diminuição do hematócrito e hemoglobina, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina no sangue.

Farmacovigilância pós-comercialização:



As reações adversas a seguir foram observadas com esta ou outras formulações de acetato de leuprorrelina injetável durante o período de comercialização do produto. Para sua maioria, a relação causa-efeito não foi estabelecida. Algumas dessas reações adversas podem não ser aplicáveis a todos os pacientes. As reações foram reportadas voluntariamente de uma população masculina de taxa de exposição desconhecida. Por isso não é possível estimar a verdadeira incidência de reações adversas e sua frequência é desconhecida.

Infecções e infestações: infecção, infecção no trato urinário, faringite, pneumonia.

Neoplasmas benignos, malignos ou inespecíficos: carcinoma de pele.

Alterações hemolinfáticas: anemia.

Alterações no sistema imunológico: reação anafilática.

Alterações endócrinas: aumento da tireoide e apoplexia hipofisária.

Alterações no metabolismo e nutrição: diabetes mellitus, aumento do apetite, hipoglicemia, hipoproteinemia, desidratação, hiperlipidemia, hiperfosfatemia.

Alterações psiquiátricas: alteração do humor, nervosismo, aumento do libido, insônia, alterações do sono, depressão, ansiedade, alucinação, ideia suicida, tentativa de suicídio.

Alterações neurológicas: tontura, cefaleia, parestesia, letargia, transtorno de memória, disgeusia, hipoestesia, síncope, neuropatia periférica, acidente vascular cerebral, perda da consciência, crise isquêmica transitória, paralisia, neuromiopia, convulsão.

Alterações visuais: visão embaçada, distúrbios visuais, visão anormal, ambliopia, olhos secos.

Alterações no ouvido e labirinto: zumbido, distúrbios de audição.

Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, infarto do miocárdio, angina pectoris, taquicardia, bradicardia, sopros cardíacos, morte súbita cardíaca.

Alterações vasculares: linfodema, hipertensão, flebite, trombose, hipotensão, veias varicosas.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: atrito pleural, fibrose pulmonar, epistaxe, dispneia, tosse, efusão pleural, infiltração pulmonar, distúrbios respiratórios, congestão sinusal, embolia pulmonar, hemoptise, doença intersticial pulmonar.

Alterações gastrointestinais: constipação, náusea, vômito, hemorragia gastrointestinal, distensão abdominal, diarreia, disfagia, boca seca, úlcera duodenal, distúrbios gastrointestinais, úlcera péptica, pólipos retais.

Alterações hepatobiliares: função hepática anormal, lesão hepática grave, icterícia.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: alopecia, equimose, rash, pele seca, reação de fotossensibilidade, urticária, dermatite, crescimento anormal dos pelos, prurido, distúrbios de pigmentação, lesão de pele.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, artropatia, artralgia, espondilite anquilosante, sintomas de tenossinovite, edema ósseo.

Alterações renais e urinárias: incontinência urinária, polaciúria, urgência urinária, hematúria, espasmos da bexiga, distúrbios do trato urinário, obstrução do trato urinário.

Alterações no sistema reprodutivo: ginecomastia, mastalgia, atrofia testicular, dor testicular, dor nas mamas, alterações testiculares, edema peniano, distúrbios penianos, dor prostática.

Alterações gerais e no local da administração: dor, edema, astenia, pirexia, reação, inflamação, dor e endurecimento no local da injeção, abscessos estéreis, hematomas, calafrio, nódulo, sede, inflamação e fibrose pélvica.

Investigações: aumento de ureia, ácido úrico, creatinina ou cálcio no sangue, eletrocardiograma anormal, alterações no ECG/isquemia, anormalidade das provas de função hepática, redução da contagem de plaquetas, hipopotassemia, leucopenia, leucocitose, aumento de TP, aumento de TTP, hiperlipemia (LDL-colesterol e de triglicérides), aumento de bilirrubina.

Lesões, envenenamentos e complicações processuais: fratura de coluna.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite /notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



10. SUPERDOSE

Em estudos com animais, doses de aproximadamente 133 vezes da posologia recomendada para humanos resultou em dispneia, atividade diminuída e irritação no local da injeção. Em casos de superdosagem, os pacientes deverão ser monitorados cuidadosamente, devendo ser adotadas medidas de suporte e tratamento sintomático.

Nota: Como uma abordagem conservadora, a margem de segurança tem sido calculada com base na quantidade total de acetato de leuprorrelina com a maior concentração disponível, com o pressuposto que o medicamento foi administrado em um dia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0553.0183

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ 6572

Fabricado por: Famar L'Aigle
Saint-Remy-Sur-Avre - França

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro, RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Sob licença exclusiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo.

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/06/2013	0479700/13-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	0479700/13-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	-	VP e VPS	- 11,25 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + DILUENTE + SER + 2 AGU
04/11/2013	0927556/13-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2013	0927556/13-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2013	Inclusão Inicial de bula destinada ao produto Lupron Depot 3,75 mg.	VP e VPS	- 3,75 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + DILUENTE + SER + 2 AGU
28/05/2014	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2014	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2014	- Inclusão Inicial de bula destinada ao produto Lupron solução injetável 5 mg/ml.	VP e VPS	- 11,25 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + DILUENTE + SER + 2 AGU - 3,75 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + DILUENTE + SER + 2 AGU



							<ul style="list-style-type: none">- Unificação das bulas de Lupron Depot 3,75 e 11,25 mg.- Quais os males que este medicamento pode me causar? (Lupron Depot)- Advertências e Precauções (Lupron e Lupron Depot)- Reações Adversas (Lupron Depot)		<ul style="list-style-type: none">- 5,0 MG/ML SOL INJ PT PLAS OPC FA VD INC X 2,8 ML + 14 SER + 15 SACHETS ÁLCOOL
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---